Lane Medical Library

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG VON BAKTERIENWACHSTUM DURCH AKZESSORISCHE NÄHRSTOFFE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT VON

CLEMENTINE VON HEYDEN
AUS KARLSRUHE

HEIDELBERG
UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI J. HÖRNING
1926

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent:	Dekan:
Prof. Dr. Dresel.	Prof. Dr. Moro.

Nach Funk[1] verdanken die gebräuchlichsten Bakteriennährböden ihre günstigen Eigenschaften für das Bakterienwachstum einer geringen Verunreinigung mit Vitaminen. Zwar lassen sich Mikroorganismen auch auf rein synthetischen Substraten züchten, dies ist durch eine Reihe von Untersuchungen bewiesen, u. a. von Doryland, Pieper, Acree, Humphrey, H. Braun[1], Cahn-Bronner, Hosoya und Kuroya[3], Robertson[1], Kondo[2], Hucker und Rettger; besonders die Typhus-Coli-Gruppe kann auf synthetischen Nährböden wachsen. Zur Förderung von Bakterienwachstum werden von einer Reihe Forschern die verschiedensten Substanzen den gebräuchlichen Nährböden zugesetzt. Diese Zusätze sind teils tierische, teils pflanzliche, teils bakterielle Extrakte, zum Teil gehören sie der Gruppe der sogenannten Vitamine an. Nach Willamann sind Vitamine zum normalen Stoffwechsel von bestimmten Organismen nötige Substanzen, die aber nicht deren Bedarf an stickstoffhaltigen Stoffen und energieliefernden Nährstoffen decken. Hofmeister definiert Vitamine als Substanzen, die für das Wachstum und die Erhaltung des Lebens unentbehrlich sind, trotzdem sie in sehr kleinen Mengen in der Nahrung auftreten. Nach Hopkins gehören die akzessorischen Nährstoffe nicht zu den bisher bekannten Nährstoffen, sie spielen für das Gedeihen von Organismen eine massgebende Rolle. Nach Aron beeinflussen die Vitamine den Anbaustoffwechsel mittels einer Reizwirkung. Durch Vitaminhunger wird bei Menschen und Tieren die Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen geschwächt (u. a. Stepp). Ueber die chemische Natur der Vitamine sind die Ansichten verschieden; sie lassen sich schwer isolieren, synthetische Versuche sind noch nicht geglückt, und sie können daher nicht durch eine chemische Formel wiedergegeben werden. Sie werden einerseits für Aminosäuren angesehen; nach Funk[1] und Cooper ist Vitamin B eine organische, stickstoffhaltige Base. Unter den Begleitsubstanzen desselben Vitamins wurde ein Pyrimidinring gefunden; Funk[1] stellt die Vermutung auf, dass dieser ein Umwandlungsprodukt des Vitamins sei. Vitamin D soll ein Cholesterinabkömmling sein, nach Versuchen von Hess, Steenbock und György wird durch Bestrahlung von Cholesterin mit ultraviolettem Licht das antirachitische Vitamin gebildet. Nach Steenbock stehen Pigment- und Vitamingehalt in gewissem Zusammenhang, z. B. beim Mais. Funk[1] verneint Beziehungen von Vitamin B und C zu Lipoiden, bei Vitamin A ist dies noch fraglich.

Bei den verschiedenen Zusätzen ist die Art der Einwirkung auf das Bakterienwachstum eine verschiedene. Einesteils kann allein die primäre, negative Wachstumsphase, die Inkubationszeit, verkürzt werden, das fernere Wachstum aber nicht beeinflusst werden (Kligler). Durch Nährbodenzusätze wird anfängliche Vermehrung des Wachstums bei der Typhus-Coli-Gruppe gefunden; über Verkürzung der Verzögerungsperiode beim Bakterienwachs-

tum berichten ebenfalls Avery und Morgan, Shwartzman. Weiter kann der Wachstumsvorgang im Ganzen beschleunigt werden (Agulhon, Legroux, Davidsohn). Nach Shearer[2] ist nur die Wachstumsbeschleunigung durch Vitamine bewiesen, nicht aber die Notwendigkeit ihres Vorhandenseins für das Bakterienwachstum. Die gesamte Wachstumsphase kann verlängert, das Absterben verzögert werden (Mesnard). Die Zone der Jonenkonzentration, innerhalb derer Bakterienwachstum möglich ist, kann nach der basischen und nach der sauren Seite hin verbreitert werden (Morgan, Avery). Nach Lloyd[2] beschleunigen Vitamine die Reaktionsgeschwindigkeit der proteolytischen Prozesse, ferner erleichtern sie die Assimilation von Eisen, Kalium, Phosphor und Jod. — Die synthetische Tätigkeit mancher Mikroorganismen kann durch akzessorische Nährstoffe gefördert werden, z. B. nach Mockeridge die Stickstoff-Assimilation durch Bact. radicicolas; auch Murray und Vignes stellen Untersuchungen an nitrifizierenden Bakterien an. Nach Bunker, Davis[3] und Ferry kommt das Toxin von Diphtheriebazillen nur in Gegenwart von Aminosäuren und Vitaminen zum Vorschein. Die Giftbildung von B. diphther. und Choleravibrionen ist auf vitaminhaltigen Nährböden ausgiebiger (Fiorito). Nach Weichardt[1] werden durch die abiureten Wuchsstoffe nicht nur das Wachstum der Extraktkulturen, sondern auch die Fermentfunktionen für Kohlehydratabbau und Giftbildung beeinflusst. Aber ein Nährboden, der optimal für Bakterienwachstum ist, braucht es nicht immer für Ferment- und Giftbildung zu sein (H. Wolff). — Auch die Virulenz von Bakterien wird durch Extraktzusätze zum Nährboden beeinflusst. Philipp steigert sie bei Streptokokken durch Aminosäurenzusatz. Nach Küstner sind durch Züchtung auf faulendem Gewebe Streptokokken virulenter; R. Bumm hat bei ähnlichen Versuchen negative Resultate. — Gaté, Papacostas und Billas berichten von Virulenzsteigerung in Diphtheriebazillen beim Wachstum auf einem Milieu, das Sekretionsprodukte von Streptokokken enthält. Nach einigen Forschern soll dagegen die Bakterienvirulenz durch Passage auf vitaminarmen und vitaminfreien Nährböden gesteigert werden (Ascoli, Setti). Nach Miláček haben Vitamine günstigen Einfluss auf Aussehen und Wachstum der Kolonien und der einzelnen Zellen, sowie auf ihre Färbbarkeit. Ohne akzessorische Nährstoffe weisen B. influenzae Pfeiffer Degenerationsformen auf (Knorr[4] und Gehlen, Kollath[4], Kalkbrenner). Leichtentritt und Zweig beobachten Degenerationsformen bei B. diphth., wenn diese auf Serum von Kranken mit schweren alimentären Störungen gezüchtet werden. Durch wachstumfördernde Zusätze wird nach Singer und Hoder nur die Masse der Bakteriensubstanz vermehrt, die Massenkonzentration (M. K. nach Oskar Bail) wird in den Kulturen dadurch nicht verändert.

Der praktische Wert dieser Versuche über bakterienwachstumfördernde Stoffe liegt darin, dass durch rascheres Wachstum der Bakterienkulturen eine frühere Feststellung der Krankheits-

diagnose möglich wäre, als es heute bei langsamem Wachstum der Fall ist (Leichtentritt[1]). Könnte man ferner feststellen, welche einzelnen Stoffe auf bestimmte Bakterienarten wachstumfördernd wirken, so hätte man eine neue Methode zur Klassifizierung und Identifizierung von Mikroorganismen (Davis[2], Knorr[2]). Schwer zu züchtende Bakterien könnten auf Nährböden mit fördernden Substanzen bessere Kulturen geben (Eisenberg). Falls wirklich für einige Bakterien Stoffe von Vitamincharakter nötig sind, so könnte man daraus eine Methode zur Bestimmung des Vitamingehalts in Geweben oder deren Extrakten gewinnen (Davidsohn, Kollath). Nach den Wachstumsuntersuchungen an haemophilen Keimen von Knorr[4] und Gehlen eignen sich diese Bakterien zum Nachweis von akzessorischen Nährstoffen. Die Wachstumsförderung bei B. influenzae durch Blut lässt sich zum Nachweis von vorhandenen selbst geringen Mengen Bluts verwenden; diese Reaktion ist feiner als die Benzidinreaktion (Knorr, Gehlen, Kollath[1, 3]). Bei ihren Untersuchungen über Diphteriebazillenwachstum auf Seris von Oedemkranken stellen Leichtentritt und Zweig fest, dass die Bakterien in Seris von Kranken, deren Oedeme auf alimentären Schädigungen beruhen, in Degenerationsformen wachsen; auf Grund des veränderten Bakterienwachstums kann man so Oedemkrankheiten, bei denen schwere Ernährungsstörungen im Vordergrund stehen, von anders verursachten trennen. Weichardt[1] leitet aus seinen Untersuchungen über Wachstums- und Fermentvermehrung bei Streptokokken durch Zusatz abiureter Extraktstoffe aus Tierkörpern ab, dass bei hochgradiger Ermüdung und Störung im Kohlehydrahtstoffwechsel besonders leicht septikämische Prozesse auftreten können infolge des geeigneten Nährbodens für Streptokokken.

Sehr zahlreich sind die Angaben über Wachstumsförderung bei Bakterien durch Zusatz von tierischen Organen und Sekreten oder deren Extrakten. Leichtentritt[1] erwähnt in einem Aufsatz über akzessorische Nährstoffe für Bakterienwachstum, dass schon immer in der Bakteriologie Extraktivstoffe und Lipoide verwendet werden; verschiedene Zusätze für Nährböden nimmt man frisch, nicht sterilisiert, u. a. Ascites- und Ovarialflüssigkeit, Sperma, Eiter, Milch. Boyer setzt dem Nährboden für Streptokokken einen salzsauren Knochenextrakt zu, da er eine Affinität zwischen Knochengewebe und Streptokokken annimmt. Standfuss und Kallert züchten B. coli, typhi und dysent. mit Zusatz von Knochengallerte. Eine Reihe von Forschern, u. a. Huntoon, Kligler, Legroux und Mesnard, Noguchi, Petersen, Weinberg und Goy, Haupt und Hörig, finden Wachstumsförderung beim Zusetzen von Muskeln, Gehirn und besonders Drüsenorganen oder deren Extrakten zu Bakteriennährböden. Davis[2] reaktiviert Blutnährböden, die er durch Erhitzen auf 120° zur Kultur von B. influenzae ungeeignet machte, durch Zugabe von tierischen und pflanzlichen Organextrakten und deren Filtraten, die für sich allein keine Wachstumsunterstützung bedingen, also keine Nährstoffe im eigentlichen Sinn sein können; erhitzt er diese Extrakte kurze

Zeit im Autoklaven oder längere Zeit bei niederen Temperaturen, so verlieren sie diese reaktivierenden Eigenschaften, sie verhalten sich also ähnlich wie Vitamine. Nach Savini und Garofeano geben bei pathogenen Mikroorganismen in absteigender Reihe folgende Organe gutes Wachstum: Milz, Nebenniere, Hoden, Ovarium, Speicheldrüse, Pankreas, Lunge, Muskel, Schilddrüse, Leber und schliesslich Blutkuchen. Diese Reihenfolge deckt sich allerdings nicht mit den Ergebnissen anderer Forscher; nach Kondo[1] fördert die blutreiche Milz Bakterienwachstum weniger als Extrakte aus an Blut armen Organen wie Hirn und Hoden. Leberbouillon, der Serum und Traubenzucker zugesetzt wird, ist nach Süpfle ein optimaler Nährboden für Anaëroben, nach Stockmayer für Bact. typhi murium und sarcina tetragina. Piettre warnt Fleischextrakt zur Herstellung von Bakteriennährböden über 120° zu erhitzen, weil sonst „Vitamine" zerstört würden. Bailey setzt seinem Hormonblutagar für Pneumo- und Streptokokken erst, nachdem der Agar aufgelöst und abgekühlt ist, rohe Fleischstückchen zu, denn durch Ueberhitzen leiden die wachstumfördernden Stoffe. Da besonders drüsige Organe Bakterienwachstum fördern, ist es verständlich, dass ihre Sekrete ebenfalls günstigen Einfluss haben; so lassen sich z. T. die Erfolge von Cantani mit Spermanährböden erklären, die von Kligler mit Schleimextrakten aus Nasopharynx, Magen und Darm, die von Shearer mit Extrakten aus Nasensekret, die von Pergola und die von Aïtoff mit Milch als Kulturmedien. Gosling und Montanus überimpfen Zerebrospinalflüssigkeit direkt auf Eiernährböden zur Untersuchung auf Tuberkulose und erhalten so eine grössere Anzahl positiver Resultate. Ebenfalls Eigelbnährböden verwenden u. a. Besredka, Weise, Petrof, Tarsitano für B. tuberc., Pergola für B. diphth. Die Pergola'schen Nährböden (Rinderserum, Kochsalz, Kaliumtellurit und Eigelb) sind nach Slazkiewiczowna den Löffler'schen Nährböden für Diphteriebazillen überlegen. Aristowsky und Hoeltzer setzen den Nährböden für Spirochaete Obermeieri Hühnereiweiss zu.

Blut wird von verschiedenen Forschern wegen seiner Wirkung auf Bakterienkulturen, besonders von B. influenzae Pfeiffer untersucht. Im Blutserum ist ein thermolabiler Stoff enthalten, der das Wachstum von B. infl. hemmt (Carrel, Davis, Knorr[5], Kollath[1], Riedmüller, Terada, Weichardt[2]); durch mässiges Erhitzen wird dieser zerstört und die im Serum ebenfalls vorhandenen wachstumfördernden Stoffe können allein wirken, letztere werden erst durch hohe und langeinwirkende Temperaturen geschädigt (Borrel, Boez, de Coulon, Davis[2], Tinti). Besonders im Blut von avitaminotischen Tieren wirkt ein bakterienwachstumhemmender Stoff; auf Seris von Tieren und Menschen in Avitaminose wachsen B. infl. in Degenerationsformen (Kollath[4], Leichtentritt, Zweig). Für einige Bakterienarten genügt schon Zusatz von ganz geringen Mengen Blut um optimale Wachstumsbedingungen zu schaffen, z. B. nach Webster geringe Spuren von Kaninchenblut als Zusatz zur Bouillon für B. lepisepticum.

Durch die verschiedensten Untersuchungen wird von einem Teil der Forscher festgestellt, dass Haemoglobin einen wachstumfördernden Faktor enthält. Nach Pfeiffer, Bürker, Olsen, Kollath[1] kommt dabei der eisenhaltige Teil in Betracht, nach Tocunaga das Globin. Kollath[1,3] bezeichnet B. influenzae als siderophil, nicht wie bisher haematophil, auf Grund der Wachstumsförderung durch Eisen, das ausser im Blut auch in andern organischen Substanzen, z. B. in Bananen, wirkt; im sogenannten X-Faktor für Wachstum von B. infl. müssen Spuren von Eisen enthalten sein. — Auf blut-, eisen- und vitaminfreiem Agar gedeiht B. infl. nicht (Kollath[3]). Auch in anderer Form wirkt Eisen bakterienwachstumfördernd. Frouin und Guillaume verbessern die Ausbeute an B. tuberc. in Glyzerinbouillonkulturen durch Zusatz von Eisen in Form von Eisenammoniumzitrat. — Kalkbrenner stellt Versuche bei B. influenzae an mit Zusätzen von Oxyhaemoglobin zu verschiedenen Agarnährböden; bei Wasseragar hat er keinen Erfolg, nur manchmal auf Fleischwasseragar mit Oxyhaemoglobin gedeiht B. infl.; mit Haemin, Haematin und Haematoporphyrin erzielt er negative Resultate. Fildes findet keine Beeinflussung des Wachstums durch Haematoporphyrin, dagegen durch Haematin; er stellt fest, dass Blutpigment zum Wachstum von B. infl. unentbehrlich ist und schreibt dies seiner Fähigkeit Sauerstoff zu transportieren zu. Nach Ghon und Preyss sowie Davis[2] wirken tierische oder pflanzliche Gewebe nur in Gegenwart von Haemoglobin auf das Wachstum von B. infl.

Nach Kollath[1] fördern chemisch reines Haemoglobin, Haematin, Haematëin und Haematoporphyrin das Bakterienwachstum nicht; dies stimmt mit Funks[1] Annahme überein, dass die gebräuchlichsten Bakteriennährböden ihre günstigen Eigenschaften einer geringen Verunreinigung mit Vitaminen verdanken. Matthews erzielt günstige Wachstumsresultate bei Staphylokokken und B. infl. durch trypsinverdautes Blut. Trypsinblutagar ist nach Nand ein optimaler Nährboden für Gonokokken. Auch Lloyd[2] und Cole untersuchen Tryptaminblut auf seinen wachstumfördernden Einfluss für Gonokokken.

Auf die Bedeutung von Eiweiss und seinen Spaltprodukten für das Bakterienwachstum wird häufig hingewiesen, u. a. von Cantani. Weichardt[2] nimmt nach seinen Untersuchungen über abiurete Wuchsstoffe für Bakterien an, dass zum Wachstum von Mikroorganismen die verschiedensten aktivierenden Eiweissspaltprodukte nötig sind. Haupt und Hörig schreiben die wachstumfördernde Wirkung von Nährbodenzusätzen, wie Leber, Hirn, Ochsenherz, Rinderkot, dem Vorhandensein von Vitaminen oder Abbaustoffen zu, wie Pyrrollverbindungen; bei Milchzusätzen soll Caseïn der wirksame Stoff sein. Masucci verwendet zur Wachstumsförderung Caseïnaminoid. Nach Abt verwenden B. diphth. den Kohlenstoff aus Peptonen des Nährbodens mehr zum Energiewechsel als zum Körperaufbau.

Eine Anzahl von Forschern weist auf die Bedeutung von Aminosäuren für Bakterienwachstum hin. Diese können einerseits

als Nährstoffe dienen, nach Braun[2], Stamatelakis und Kondo kann der Timotheebazillus neben Ammoniak und Nitraten Aminosäuren als Stickstoffquellen benutzen. Andererseits werden ja von einem Teil von Forschern die Vitamine für Aminosäuren gehalten oder beide werden in Beziehungen zu einander gesetzt. Nach Lloyd[1] besteht anscheinend ein umgekehrtes Verhältnis in den Nährböden zwischen dem Gehalt an Vitaminen und Aminosäuren; alte Laboratoriumsstämme von Meningokokken brauchen, falls der Nährboden eine reichliche Menge von Aminosäuren enthält, keine neue Zufuhr an Vitaminen. Nach Ascoli ist es fraglich, ob die wachstumfördernden Substanzen Vitamine oder Nukleïnsäuren, Aminosäuren sind, auch Funk[1] lässt diese Frage noch offen. — Howard Mueller[3] findet durch Fällungen in Caseïnhydrolysaten eine neue schwefelhaltige Aminosäure, deren Beziehungen zur wachstumsaktivierenden Substanz aber nicht klar gestellt sind. Kuscinsky und Ferner ersetzen Fleischwassernährböden durch Gemische von Aminosäuren. Philipp beobachtet Virulenzsteigerung an Streptokokken beim Wachstum auf Nährböden, denen Spuren von Aminosäuren (Leucin, Tyrosin, Histidin, Alanin) zugesetzt waren. Auch Carra findet Wachstumsförderung durch Zusatz von Aminosäuren, z. B. von Tryptophan; maximal virulente Staphylokokken und B. typhi, deren Virulenz durch Tierpassage verstärkt wurde, wachsen auf diesen synthetischen Nährböden nicht; werden Staphylokokken an die synthetischen Kulturmedien gewöhnt, so verlieren sie allmählich ihre fermentativen Eigenschaften. — Nach Wyon ist es schwer zu entscheiden, was wachstumfördernd wirkt: Vitamine, die immer in Verbindung mit Aminosäuren vorkommen, oder Aminosäuren selbst; Vitamin B-arme Stoffe, die aber reich an Aminosäuren sind, fördern Bakterienwachstum (Caseïn, Marmin, Fleischextrakt). Als fördernde Faktoren zieht Wyon in Betracht: Katalasen, Glutathion, Thiovalin. Nach Jakoby und Frankenthal gestattet Zusatz von Histidinhydrochlorid oder Leucin zu Agar ein dauerndes Wachstum von B. influenzae; diese Angaben können Knorr[3] und Gehlen nach ihren Versuchen nicht bestätigen. Nach Untersuchungen von Hucker und Rettger an verschiedenen Mikrokokkenarten verwenden diese Keime reine Aminosäuren nicht; saprophytische Mikrokokkenarten kommen mit Ammoniumphosphat als alleinige Stickstoffquelle aus, sie können daraus höhere Stickstoffkörper aufbauen.

Durch Zusatz von pflanzlichen Geweben oder deren Extrakten wird verschiedentlich Wachstumsförderung beobachtet. Als Erster stellt Th. Smith Untersuchungen über die Einwirkung von lebendem Pflanzengewebe auf das Wachstum bei Anaëroben an. Wrzosek benutzt sterilisiertes Pflanzengewebe, die Ursache der Wachstumsförderung soll eine relativ thermostabile Substanz sein, die gegen Austrocknen und Gefrieren beständig ist. Vedder verwendet Stärkeagarnährböden aus Kartoffeln, Getreide, Tapioka. Besonders Pflanzenteile, die sogen. Vitamine enthalten, werden häufig als Nährbodenzusatz benutzt, z. B. Kartoffeln, Karotten, Rüben, Tomaten, Kohl, Spinat, Getreide, Leguminosen, Früchte

wie Bananen, Zitronen, Kokosnüsse und dergl. (u. a. Colebrook, Douglas, Fleming, Morgan und Avery, Pane, Otabe, Shwartzman, Tallo). Die Erfolge bei Nährböden aus Orangensaft, der neutralisiert oder schwach alkalisch gemacht zugesetzt wird, von Dujarric de la Rivière und die Wachstumsförderung durch Zitronensäurezusatz bei Lockemann sind auf diese Weise zu erklären. Die Art der Einwirkung der vitaminartigen Substanzen kann verschieden sein; nach Flack wirkt bei Meningokokkenkulturen Erbsenmehlextrakt auf das Wachstum beschleunigend, Extrakt aus Weizenembryo wirkt lebensverlängernd; die fördernde Substanz im Erbsenmehlextrakt zählt Flack zu den Vitaminen. Bei Kartoffelzusätzen und Kartoffelnährböden soll neben dem Vorhandensein von Vitaminen die Sauerstoffübertragung eine Rolle spielen. Wenn Gaethgens bei der Bereitung von Kartoffelnährböden möglichst schnelles Reiben der Kartoffeln auf Porzellanreiben vorschreibt, so soll dadurch die Oxydation während der Herstellung vermieden werden.

Hefe wurde zuerst mit Erfolg als Bakteriennährboden von Bertrand angewendet. Seither benutzt man als Nährbodenzusätze Hefe in verschiedenster Form: Bierhefe (Morini), Trockenhefe (Ayers und Rupp), Hefewasser (Gugenheimer, Gassner), Hefepräparate (Hoerning, Lichtenstein, Thilo) usw. — Nach Wyon, Freedmann und Funk[1] regt autolysierte Presshefe am meisten Bakterienwachstum an; mit Hefeautolysaten hat auch Sazerac Erfolg. Nach Vansteenberge sind die wirksamen Stoffe in Hefeautolysaten Aminosäuren. Dienert und Guillerd stellen eine Hefebouillon her unter Ausnutzung der proteolytischen Produkte (Aminosäuren, Tryptophan). Eberson beobachtet bei Meningokokkenkulturen durch Zusatz von Hefeextrakt eine verlängerte Lebensdauer. Die Wachstumsförderung kann einesteils auf der Verwendung der in Hefe enthaltenen Nährstoffe beruhen, die durch Autolyse in eine besser ausnutzbare Form gebracht werden. Andererseits enthält Hefe nach verschiedenen Untersuchungen Vitamine (u. a. R. Williams, Funk[1, 3], Nelson, Fulner, Cessna, Eddy, Kerr, Scheuert und Schieblich[1]), diese könnten fördernd zum Wachstum beitragen. Wildiers nannte den wirksamen Wachstumsstoff in der Hefe „Bios“. Da das Vitamin in Hefe antineuritische Wirkung hat, könnte es sich um Faktor B handeln. Funk[2] und Dubin trennen daraus Vitamin D ab, das nach ihren Untersuchungen ein wachstumfördernder Faktor für Streptokokken ist. Nach Ayers und Mudge kommt bei Bakterienkulturen mit Hefeextrakten nicht Vitamin B in Frage, sondern ein reduzierender Zucker. Rivers findet in Hefeextrakten einen thermolabilen Ergänzungsstoff für Bakterienwachstum.

Von verschiedenen Forschern wird die Förderung von Bakterienkulturen durch lebende oder tote andere Bakterienarten oder deren Extrakte beobachtet. Buchner erzielt üppiges Wachstum von Choleravibrionen in sterilisierten Nährlösungen, die er vorher als Choleranährboden benutzt hatte. B. tuberc. zeigt gutes Wachs-

tum auf Tuberkulinnährböden (Carnot). Goy[1] erzielt besseres Wachstum von B. hystolyticus, B. diphth. und Streptokokken durch Zusatz von Filtrat aus bestimmten Mucorarten. Korczinsky beobachtet Wachstumsförderung von Eiterkokken auf Filtraten von Tuberkelbazillenkulturen. — Beobachtungen über Symbiose und das sogen. Ammenphaenomen werden besonders häufig an B. influenzae angestellt. Grassberger verwendet als Erster die Symbiose von Staphylococcus aureus und B. infl. Nach Cantani entwickelt sich B. infl. mit B. diphth. zusammen sehr gut auf Nährböden, auf denen sie allein nicht wachsen können (bestätigt von Neisser); B. infl. gedeiht mit Gonokokken gemischt auf gewöhnlichem Agar, das Wachstum von B. infl. wird üppiger, wenn die fremden Keime abgetötet zugesetzt werden. Thjoetta[2] züchtet B. infl. auf haemoglobinfreien Nährböden mit Extrakten von B. proteus, B. Friedländer, B. ozaenae oder Mucor. Nach Davis[2] lässt sich das Symbiosephaenomen auch zur Indentifizierung und Klassifizierung in der Haemophilus-Gruppe verwenden, weil z. B. an B. infl. Pfeiffer durch homologe oder verwandte Stämme keine Wachstumsförderung zu beobachten ist, andere Stämme dieser Gruppe aber werden durch verwandte Arten günstig im Wachstum beeinflusst. Williams und Povitzky züchten B. infl. ohne Haemoglobin in Symbiose mit Gono-, Staphylo- und Streptokokken. B. infl. wächst nach Olsen bei Vorhandensein von Haematin oder Haemin nur in Symbiose mit andern Bakterien gut. Brown und Orcutt haben bei Symbioseversuchen mit B. infl. nur bei den haemolytischen Rassen von Strepto- und Staphylokokken gute Resultate. Nach J. E. Wolf wird das Wachstum von B. infl. gefördert durch gleichzeitige Impfung des Nährbodens mit verschiedenen Kokken, besonders aber von solchen, die mit B. infl. zusammen im Sputum von Grippekranken gefunden werden (Micrococcus flavus und catarrhalis). Seine Versuchsergebnisse führen ihn zu dem Schluss, dass die Entwicklung der B. infl. von den anwesenden Begleitbakterien abhängt. Nach Luerssen ist das üppige Wachstum von B. infl. in Mischkulturen mit B. prodigiosus durch eine hitzeunbeständige Substanz im B. prodigiosus verursacht. Reith züchtet einen Influenzabazillenstamm in einer Anzahl von Generationen auf blutfreiem Nährboden mit Staphylokokken und B. subtilis zusammen; er schliesst daraus, dass die zum Wachstum von B. Pfeiffer notwendigen Stoffe ausserhalb des Blutes sein müssen. Nach Kalkbrenner's Versuchen wachsen Influenzabazillen auf blutfreiem Nährboden, dem lebende oder abgetötete Diphtheriebazillen zugesetzt wurden; er hält eine eiweissartige Substanz für denjenigen Bestandteil der Bakterien, der beim Ammenwachstum für B. infl. in Betracht kommt, der betreffende Stoff ist alkohollöslich, hitzeunbeständig und hat vielleicht fermentartigen Charakter. Nach Kollath[1] verwenden Bakterien auf Hungernährböden zum Wachstum Substanzen, die aus toten Bakterienleibern in die Umgebung diffundieren, z. B. B. infl. das Eisen einer Luftkokkenart. Nach Grassberger sind beim Ammenwachstum Alkaleszenzunterschiede im Nährboden für B. infl. ohne

Bedeutung; denn die Ammenkeime sollen nach Kollath[2] durch Säure- oder Alkaliproduktion den für B. infl. günstigen Reaktionsgrad wieder herstellen. — Twort[1] züchtet Spirochaeten auf Nährböden, denen Ei und Glyzerinauszug abgetöteter Diphtheriebazillenkulturen zugesetzt ist; noch bessere Resultate erhält er mit abgetöteten B. phlei. Aus weiteren Versuchen Twort's[2] geht hervor, dass ein wesentlicher Nährstoff in verwandten Bakterien enthalten ist: für Spirochaeten und Johne's Bazillus in B. tuberc. und phlei. — Eisler stellt Versuche an bei Kulturen von Staphylokokken, B. coli und typhi mit Aufgüssen aus Staphylococcus pyogenes, B. coli und typhi. — Aus Reinkulturen von B. haemoglobinophilus canis Friedländer lassen sich wirksame Wachstumsextrakte für Streptokokken herstellen; in Extrakten von Mäusen, die mit Friedländerbazillus infiziert worden waren, sind die aktivierenden Spaltprodukte für Streptokokken vermehrt (Weichardt[1]). Nach Turro begünstigen sich Streptokokken und lebende Cholera-, Milzbrand- und Pyocyaneuskulturen wechselseitig. Douglas, Fleming und Colebrook untersuchen die Symbiose von Kriegswundenmikroben und Aëroben; sie beobachten so üppiges Wachstum von B. perfringens und B. oedematis malig. Nach Weigmann wächst der Fränkel'sche Gasbrandbazillus in Symbiose mit B. coli auch aërob. — Borrel, Boez und de Coulon finden Wachstumsförderung bei B. tuberc. durch Kulturfiltrate von B. tuberc. human., bovin. und gallin. — H. Schmidt zeigt, dass Filtrate alter Glyzerinbouillonkulturen von B. tuberc. auf neue Kulturen wachstumanregende Wirkung haben. Nach Rondoni hat Papierfiltrat einer älteren Tuberkelbazillenkultur wachstumbeschleunigende Wirkung auf eine neue Kultur, auch wenn die Nährböden nach dem Filtratzusatz erhitzt wurden. In Beziehung zu dieser Wachstumsförderung steht die Beobachtung von Rondoni, der durch Zusatz von Milz- und Leberstückchen gesunder Meerschweinchen Wachstum von Tuberkelbazillenkulturen hemmte, während dies bei Zusatz von Organen tuberkulöser Tiere nicht der Fall war. Berdnikow stellt Versuche mit Dialysaten von 12 Mikrobenarten an, die er einzeln mit jeder der Mikrobenarten beimpft; B. pyocyaneus, prodigiosus, proteus und B. coli zeigen normales Wachstum; am geeignetsten sind die Dialysate derjenigen Bakterien, die am leichtesten die Stickstoffverbindungen angreifen, welche die spätere Kultur hindern könnten. — Auch die Virulenz von Bakterien kann durch andere Keime oder deren Sekretionsprodukte verändert werden; nach Gaté, Papacostas und Billa wird die Virulenz von Diphtheriebazillen gesteigert, wenn diese in einem Nährboden wachsen, der Sekretionsprodukte von Streptokokken enthält. Ueberimpft man auf Nährböden, die diese Streptokokkenstoffwechselprodukte nicht enthalten, so verschwindet diese Virulenzsteigerung wieder. — Sia ermöglicht Pneumokokkenwachstum in Seris mit wachstumhemmenden Substanzen durch geringen Zusatz von gereinigter, löslicher Pneumokokkensubstanz. Nach Eastwood sezernieren Bakterien in Reinkulturen anregende, hemmende und regulierende Stoffe für das Bakterienwachstum. —

Teils lassen sich diese Beobachtungen darauf zurückführen, dass Bakterien aus anderen Bakterienleibern Stoffe als Nährstoffe verwenden; Kollath[1] bezeichnet die Verwendung von Stoffen aus toten Bakterienleibern zum Körperaufbau von andern Bakterien mit „Kannibalismus".

Ferner können Bakterien Enzyme enthalten, welche die Ausnützung der ausserdem im Nährboden vorhandenen Nährstoffe und dadurch auch das Wachstum steigern. Es können in Bakterien vitaminartige Substanzen vorhanden sein, die auf den Stoffwechsel einwirken.

Bakterien wurden verschiedentlich auf Vitamingehalt untersucht. Nach einer Anzahl von Forschern sind Bakterien vitaminhaltig, ja sie besitzen sogar die Fähigkeit Vitamine zu synthetisieren. Nach Portier[2] und Bierry bauen die in Symbiose lebenden Bakterien die akzessorischen Nährstoffe auf und führen sie dem Wirt zu. Nach Bottomley entsteht das Antiberi-beri-Vitamin der Pflanze durch Symbiose mit gewissen Bakterien; es gelingt ihm, aus fermenthaltigem Torf diese Substanz mit Wasser oder Alkohol auszuziehen. Aus Damon's[4] biologischen Versuchen geht hervor, dass nur gewisse Bakterienarten (säurefeste Bakterien, B. phlei, B. smegmatis, Mistbazillus) in ihrem Wachstumsprozess eine Vitamin B ähnliche Substanz produzieren. Nach Wyon bilden wahrscheinlich Bakterien selbst auf vitaminfreien Nährböden Vitamin B. — Die Darmflora von Kaninchen produziert Vitamine (Portier[1] und Randoni). Scheuert und Schieblich[2] beobachten bei Beri-beri-kranken Tauben Gewichts- und Temperaturzunahme durch Fütterung mit B. vulgatus (Flügge) Migula; dieser kann in vitaminfreien Nährböden Vitamin B bilden, es ist in seiner Körpersubstanz enthalten. Nach Robertson[2] vermögen B. coli, prodigiosum, proteus u. a. beim Wachstum auf Asparaginnährböden Substanzen zu synthetisieren, die ihrerseits wieder Wachstum von Hefe ermöglichen. Kuroya und Hosoya[3] schliessen aus ihren biologischen Versuchen, dass B. coli imstande ist, ein Streptokokkenvitamin, sowie Vitamin B und D zu bilden. Nach Pacini und Russel vermag B. typhi eine vitaminartige Substanz zu synthetisieren, die das Wachstum berördern kann: Ratten in Avitaminose des Faktors B nehmen bei Zufütterung von B. typhi normales Wachstum wieder auf. — B. infl. wächst bei Thjoetta's[2] Versuchen besser auf Nährböden mit Extrakten von B. Friedländer, B. proteus, Staphylokokken: „wir verdanken die wachstumanregende Wirkung der Bakterienextrakte Substanzen, die der Klasse der sogen. Vitamine angehören." Funk[1] erwähnt in „die Vitamine", dass wahrscheinlich die Bakterien die ganze organische Welt mit Vitaminen oder deren Vorstufen versorgen; so scheinen besonders einige Arten von saprophytischen Keimen sowie von Hefe das Vitamin D zu synthetisieren (Funk[3]). Die vitaminartige Substanz V für B. infl. ist u. a. in Bakterien enthalten; nach Knorr[6] wirken die Ammen für B. infl. in der Weise, dass sie zerstörte oder ververminderte V-Substanz im Nährboden durch Aufbau und Abgabe von neuem V ersetzen. Ist auf einem Nährboden an den Keimen

keine Wachstumsbeeinflussung durch Ammen zu beobachten, so gilt er nach Knorr[7] ols optimal. Die Vitaminproduktion der Ammenkeime kann nach Kollath[2] durch Zusatz von Traubenzucker oder noch besser durch „Friedländer-Emulsion" verstärkt werden. Intrakoloniales Ammenwachstum ist an B. infl. nur dann zu beobachten, wenn die Ammenkeime selbst geringe Mengen von vitaminähnlichen Stoffen produzieren und zugleich im Nährboden enthaltenes Eisen in Verbindungen überführen, die die Influenzabazillen für das Wachstum brauchen. Extrakoloniales Riesenwachstum zeigen die Influenzabazillen dann, wenn im Nährboden selbst die notwendige Eisenverbindung enthalten ist und dazu aus den Ammenkeimen die nötigen vitaminähnlichen Stoffe in das Kulturmedium diffundieren. Ausser B. infl., B. pyocyan. und B. subtilis können nach Gehlen's[2] Annahme anscheinend alle pathogenen und apathogenen Keime Vitamine produzieren und als Ammenheime verwendet werden. Vielleicht haben daher Darmbakterien eine Bedeutung für den Vitaminstoffwechsel ihrer Wirte. — Nach J. E. Wolf wird die wechelseitige Wachstumsförderung der Bakterien nicht durch Symbiose, sondern durch eine in den Bakterien enthaltene, ziemlich thermolabile Substanz bewirkt. — Nach Eisler beweisen seine Versuche, dass „Bakterien in ihren Leibern mit Wasser extrahierbare Stoffe enthalten, die sowohl der eigenen als auch fremden Arten mehr oder weniger gutes Wachstum ermöglichen". — Auch Eisenberg bringt das Phänomen von Wachstumbegünstigung und Satellismus bei Bakterien mit dem Vitaminproblem in Verbindung. — Einige Forscher haben negative Resultate bei den Untersuchungen über den Vitamingehalt der Bakterien. Cooper kann z. B. durch Fütterung mit Colibakterienkulturen keinen Einfluss auf polyneuritische Tauben zeigen. Nach Eijkmann, Van Hoogenhuijze und Derks enthalten Colibakterien auf vitaminhaltigem Nährboden gezüchtet keine Vitamine. Wollmann und Vagliano haben bei der Prüfung von B. lact. bulgar. und Amylomucor auf Vitamin A und B negative Resultate. Auch nach Fütterungsversuchen an avitaminotischen Meerschweinchen von Kollath[5] und Leichtentritt bilden Darmbakterien weder Vitamin B noch C; das bakterienwachstumfördernde Vitamin soll also nicht mit B und C identisch sein. Nach Bieling[2] enthalten in vitaminfreien Nährböden gewachsene Colibakterien kein Vitamin B; er ist der Ansicht, dass in manchen Versuchen Vitaminbildung durch Bakterien vorgetäuscht wird durch Konzentrationssteigerung infolge veränderter Oberflächenspannung des in Lösung befindlichen Vitamins. Gonokokken können die unentbehrlichen akzessorischen Wachstumsstoffe nicht selbst aufbauen und müssen aus diesem Grunde stets als Parasyten leben (Lloyd[3], Walker). —

Andererseits können Bakterien hemmend auf das Wachstum anderer Arten wirken. Knorr[5] findet als Gegenteil der sogen. Ammenwirkung einen Kokkus, der in grösserem Umkreis haemophile Bakterien nicht gedeihen lässt. Nach J. E. Wolf haben B. pyocyaneus und subtilis auf das Wachstum von B. infl. hemmende

Wirkung. Gaté und Papacostas stellen bei Mischinfektion von Diphtherie- und Pneumobazillen Antagonismus fest. Nach Nadachi werden in Mischkulturen Diphtheriebazillen von B. coli, B. acid. lact. und Pneumokokken gehemmt. Mit Staphylokokken gemischt zeigt B. diphth. anfänglich Wachstumsbeschleunigung, später wird er von den Kokken überwuchert. Nach Rosenthal hindert eine bestimmte Streptothrix-Art ebenfalls B. diphth. am Wachstum. Staphylocuccus aureus und albus werden in Mischkulturen besonders auf flüssigen Nährböden von B. coli überwuchert (Gundel und Himstedt). — Neben den wachstumfördernden Stoffen sind in den Kulturen auch wachstumshemmende vorhanden, die z. B. besonders in alten Staphylokokkenkulturen überwiegen (H. Schmidt); nach Bieling[1] haben diese Stoffe auf die ursprüngliche Bakterienart eine stärker hemmende Wirkung als auf andere Arten. Ausserdem sind nach Bieling in alten Bouillonkulturen Stoffe vorhanden, die die intramolekuläre Atmung von Bakterien gleicher und anderer Art fördern. Meller nimmt nach seinen Untersuchungen bei B. proteus vulgaris auf eiweisshaltigen Nährböden an, dass in den Bakterien eine antiproteolytische Substanz enthalten ist, welche die Zellen vor ihrer eigenen Protease schützt; durch Erhitzen der Kulturfiltrate oder dauernde Züchtung von neuen Kulturen auf den eigenen Kulturflüssigkeiten verlieren die Keime die Fähigkeit, diese Antiproteasen zu bilden: das Wachstum wird gehemmt.

Verschiedentlich wird untersucht, ob die für das Leben der höheren Tiere und der Menschen notwendigen Vitamine das Wachstum von Bakterien beeinflussen. Creekmur sucht das Vitaminbedürfnis gewisser Darmbakterien dadurch zu beweisen, dass diese im Darm von Tieren mit Vitamin A-armer Kost merklich abnehmen. Leichtentritt[1] findet Förderung von Bakterienwachstum durch Faktor A in Lebertran. Dagegen beobachtet Tinti bei seinen Studien an haemoglobinophilen Bakterien, dass nur Vitamin B und C Einfluss auf Bakterienkulturen haben. Nach Knorrs[7] Ansicht sind aber Tintis Versuche nicht eindeutig, weil er direkt von Blutagarkulturen abimpft und so V-Substanz übertragen wird. Schaeffer macht darauf aufmerksam, dass am meisten Faktor B verwendet werde. Davis[1] hat erst mit Zusatz von Mehlextrakten aus gekeimten Reis- und Getreidekörnern zu den Bakteriennährböden Erfolg. Hosoya[2] und Kuroya verwenden ein von Tsukiye aus Reiskleie isoliertes Vitamin B (das Knorr[7] aber eher zu Vitamin D rechnet); es besitzt neben antineuritisch wirkenden Substanzen wachstumfördernde Eigenschaften besonders für haemolytische Streptokokken und Hefe. Kligler hält die bakterienwachstumfördernde Substanz nicht für den Faktor B selbst, sondern nur für einen nach Art des Faktors B von Mc. Collum und Davis. Als Gründe für seine Annahme, dass es sich um einen begünstigenden Faktor nach Art der Vitamine handelt, führt er an: die Bakterien wachsen nicht in den Extrakten allein; die Lösungen wirken auch noch begünstigend, wenn sie durch Alkohol protëinfrei gemacht sind; Hitze schwächt

oder zerstört die Stoffe. — Nach Davidsohn sind die wachstumfördernden Faktoren „für Bakterium, Hefe, Tier und Mensch als untereinander verwandte Angehörige des B-Vitaminkomplexes zu betrachten". — Funk[2] und Dubin gelingt es, aus dem Vitamin B ein sogen. Vitamin D zu trennen, das Wachstum von Hefe und Streptokokken fördert und sehr verschieden von dem Tierwachstumsfaktor ist; für Streptokokken scheinen ausser Vitamin D noch andere Substanzen bei der Wachstumsförderung mitzuwirken. Funk[1] hält Vitamin B für einen einheitlichen Körper, seine Bruchstücke werden von Bakterien, Hefe und verschiedenen Tieren verschieden ausgenützt; einfachere Organismen können infolge ihrer grösseren synthetischen Fähigkeiten mit den einfachsten und stabilsten Vitaminformen auskommen. Nach Funk[1] handelt es sich bei den wachstumfördernden Stoffen für Bakterien um Vitamine, denn bei einigen Bakterienarten beschleunigt Vitaminzusatz das Wachstum. Vielleicht haben Bakterien beim Vorhandensein einer primären Vitaminmenge eine spätere äussere Vitaminzufuhr nicht mehr nötig, hierauf weist auch Lloyd[1] hin. Funk[1] nimmt nach den an Bakterien gemachten Beobachtungen an, dass 2—3 Vitamine dafür in Betracht kommen. — U. a. stellt Tallo Versuche an Bakterien mit pflanzlichen Vitaminen in frischen Pflanzensäften an. Leichtentritt[2] fördert ebenfalls Bakterienwachstum durch vitaminhaltige Extrakte, u. a. besonders Zitronensaft. Er titriert die Menge der akzessorischen Stoffe aus, die die beste Wirkung ergibt, das Optimum entspricht nicht dem Maximum des Zusatzes. — Zitronensaft enthält nach Leichtentritt[3] neben dem antiskorbutischen Faktor C einen zweiten wachstumfördernden Faktor, der bei nicht gedeihenden Kindern und bestimmten Bakterienarten wirkt (Funks Vitamin D); vielleicht ist nach Leichtentritt dieser Faktor identisch mit Faktor B. — Nach Kollath[1, 5] kann man noch nicht von Vitaminen für Bakterienwachstum sprechen, sondern nur von vitaminähnlichen Substanzen; diese zeigen gewisse Zusammenhänge mit dem antiskorbutischen Faktor und Faktor D Funks. — Nach Lloyd[1] haben Meningo- und Gonokokken je zwei Vitamine zum Wachstum nötig: Das eine der Vitamine für Meningokokken ist in Wasser nicht oder schwer löslich, das andere löst sich in Wasser und Alkohol, ist ziemlich thermostabil, wird von Filtrierpapier und Eiweiss adsorbiert und ist in Milch und Blut nachgewiesen. Gonokokkenkulturen brauchen nach Lloyd[2] ausser einer bestimmten Jonenkonzentration und einer reichlichen Menge von freien Aminosäuren zwei Vitamine, Blut scheint beide Substanzen zu enthalten. Das erste Vitamin ist in den Blutkörperchen enthalten und ist leicht adsorbierbar, es leitet das Wachstum ein und ist entweder A-Vitamin selbst, weil es mit Fett vergesellschaftet vorkommt, oder es gehört zu einem Vitamintypus, der besonders leicht von Eiweiss adsorbiert wird. Das zweite Vitamin ist hauptsächlich in Geweben enthalten, lässt sich schwerer adsorbieren, erzeugt üppiges sekundäres Wachstum und gehört vielleicht dem Typus B an. Beide Vitamine werden von Eiweiss niedergeschlagen, aber nicht

in Agar. — Jenkins findet dagegen in Menschen- und Tierseris zwei für Gonokokkenwachstum wichtige Substanzen „G_1 und G_2“, sie unterscheiden sich durch ihre verschiedene Resistenz gegen Erhitzung: G_1 wird bei 65°, G_2 bei 100° zerstört; Kulturen, die direkt vom Körper weg angelegt werden, brauchen die beiden Substanzen, während alte Laboratoriumsstämme auch mit G_2 allein auskommen. Im Gegenteil zu Lloyd[3] nimmt Wyon u. a. an, dass nach seinen Versuchsergebnissen Vitamin B Bakterienwachstum nicht fördert. Auch nach Bieling[2] bauen Bakterien ihren Körper aus Nährstoffen auf, ohne dass die sogen. Vitamine A, B und C als akzessorische Nährstoffe dazu nötig wären, nur für B. influenzae lässt Bieling die Frage noch offen.

Eine Reihe von Forschern spricht von bakterienwachstumfördernden Faktoren, ohne sie in Beziehung mit den besonders für Tiere und Menschen wichtigen Vitaminen zu bringen. Nach Legroux und Mesnard sind in den Nährböden aus pflanzlichen und tierischen Gewebsextrakten bestimmte Wachstumshormone vorhanden; durch Alkalizusatz oder Erhitzung wird ihre Wirkungskraft vernichtet. Agulhon und Legroux finden einen wasserlöslichen filtrierbaren Stoff in den Stromata der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Tierarten; er lässt sich durch kurzes Erhitzen freimachen, aber durch längeres Erhitzen wird seine bakterienwachstumfördernde Eigenschaft zerstört. — Weichardt[2] stellt Untersuchungen über aktivierende abiurete Wuchsstoffe in Körperextrakten für B. typhi und Streptokokken an. Alle Abbauvorgänge am Körpereiweiss — z. B. durch Autolyse oder Milchsäurebehandlung in seinen Versuchen — vermehren die Wuchsstoffe; Weichardt[3] nimmt an, dass die verschiedensten aktivierenden Eiweissspaltprodukte zum Bakterienwachstum notwendig sind, sie ändern die Reizbarkeit und die Funktionen der Zellen. Mit Weichardt's Ansicht über Wachstumsförderung durch abgebautes Körpereiweiss liesse sich auch Rondoni's thermolabile Substanz in Beziehung bringen, die, an Trümmer von Tuberkelbazillenleibern gebunden, auf neue Tuberkelbazillenkulturen wachstumfördernd wirkt. Bei Anwesenheit von geringsten Mengen Weichardt'scher[1] Wuchsstoffe können Mikroorganismen bestimmte Gruppen von Nährstoffen ausnützen, die ohne Mitwirkung der abiureten Wuchsstoffe nicht verwendet werden können. Wird das Optimum beim Zusatz dieser Substanzen überschritten, so wirken diese höheren Konzentrationen hemmend auf das Bakterienwachstum. Weichardt[1] zieht daraus für die Praxis Schlüsse auf die Funktion von abiureten Spaltprodukten im Darmkanal: in starken Konzentrationen hemmen sie die Entwicklung der Darmflora, in kleinen Mengen wirken sie fördernd auf das Darmbakterienwachstum; werden also diese abiureten Stoffe bis auf minimale Mengen aus dem Darmkanal entfernt, so kann eine unerwünschte bakterienwachstumfördernde Wirkung eintreten. So liesse sich auch die von Barnewitz an B. coli und Staphylokokken beobachtete Wachstumsförderung durch Zusatz von sehr schwachen Aethylalkohollösungen oder Spuren von Kalium arsenicosum oder von Sublimat erklären.

Borrel, Boez und de Coulon stellen ein synthetisches Mittel her, das auf B. tuberc. wachstumfördernd wirkt; diese Substanz ist filtrierbar, hat bei 100° C ihr Optimum, durch Trockenerhitzung auf 170° wird sie wirkungslos. Ayers und Mudge finden, dass in Hefe das wachstumfördernde Agens für Streptokokken nicht Vitamin B ist, sondern ein reduzierender Zucker. Da nach ihren Versuchen ausser Oelen und Fetten auch Mineralöle Bakterienwachstum fördern, nehmen Ayers und Mudge an, dass letztere entweder ebenfalls Vitamine enthalten oder dass die Wachstumssteigerung durch Mineralöle auf anderen Ursachen beruht als bei den vitaminhaltigen Fetten. Goy will eine fragliche wachstumfördernde Substanz isoliert haben, es soll eine stickstofffreie Säure sein, die bei gelindem Erhitzen aktiviert wird. Nach Miláček wirkt ein Vitamin „Biokleïn" günstig auf das Wachstum von B. coli, typhi usw. — Zu diesen fördernden Substanzen sind die für haemoglobinophile Keime notwendigen Substanzen V und X zu rechnen. Nach Grassberger, Thjoetta[3,4], Avery, Fildes, Kollath, Knorr u. a. sind in den zelligen Elementen des Bluts zwei Substanzen enthalten, die das Wachstum der haemophilen Bakteriengruppe beeinflussen: 1. Substanz V ist vitaminartig, vielleicht nach Art von Vitamin C; sie ist ziemlich thermostabil und kann auch aus Hefe und Pflanzenteilen, z. B. Kartoffeln, gewonnen werden. Verschiedene Körperflüssigkeiten, wie aktives Serum, Kniepunktat bei Tuberkulose kann sie schädigen. In den Erythrocyten von skorbutkranken Tieren soll der V-Gehalt vermindert sein (Kollath[4], Leichtentritt, Zweig). 2. die sogen. X-Substanz ist thermostabiler, sie kommt im Blutfarbstoff vor und lässt sich von Knochenkohle adsorbieren; geringe Spuren genügen davon. Nach Fildes ist X eine Peroxydase, nach Thjoetta und Avery das sogen. katalytische Agens. Nach Kollath[3], ist die X-Substanz eine organische dreiwertige Eisenverbindung im Blut und in Bakterien; vielleicht setzt sie sich ähnlich wie Methaemoglobin zusammen. Erst wenn beide Substanzen im Nährboden in einem bestimmten Verhältnis enthalten sind, kann günstiges Wachstum von B. infl. zustande kommen. Die Arten der haemophilen Gruppe zeigen gegenüber diesen fördernden Substanzen verschiedenes Verhalten: Koch-Weeks-Bazillus braucht ebenso wie B. infl. V- und X-Substanz, B. haemoglobinophilus canis braucht nur V, B. influenzae haemolyticus nur X; man gewinnt so ein neues Mittel, die einzelnen haemophilen Arten zu unterscheiden (Knorr[2,7]). Da nach Thjoetta[1] im Blut von Tieren, welche eine von B-vitaminfreie Nahrung erhalten, die das Bakterienwachstum fördernde V-Substanz nicht vermindert wird, nimmt er an, dass die V-Substanz vom Tierkörper synthetisiert wird und nicht mit Faktor B identisch ist. — Rivers sieht die V- und X-Substanzen nur als Reizmittel an. Das Vorhandensein der X-Substanz soll in Beziehung zur Benzidinreaktion stehen (Thjoetta[4] und Avery, Knorr[4] und Gehlen, Kollath[1,3]); jedoch können auch Substanzen, die die Benzidinreaktion nicht geben, die X-Substanz enthalten, z. B. Bananen, Kokosnuss, Canna indica (Knorr[4] und

Gehlen). — Nach Webster und Baudisch ist der wirksame Stoff im Blut kein Vitamin, da er Erhitzung von 115° C erträgt; er gibt Peroxydasereaktion; bestimmte Eisensalze ermöglichen ebenso üppige Kulturen von B. lepisepticum u. a. wie diese wirksame Blutsubstanz. Nach Terada ist ein wachstumfördernder Stoff zwar in den Blutkörperchen enthalten, aber nicht in den Stromata, wie Agulhon und Legroux annehmen. Eiweisskörper adsorbieren diese Substanz und reissen sie mit bei ihrer Ausfällung; der Stoff lässt sich daher unmöglich frei von Eiweisskörpern darstellen und diese letzten werden für den zum Wachstum von B. infl. notwendigen Faktor des Bluts gehalten. Nach Haupt und Hoerig sind die bakterienwachstumfördernden Substanzen des Buts im nativen und im koagulierten Serumeiweiss enthalten. Terada's Substanz ist nicht dialysierbar, passiert Tonfilter, widersteht gut Erhitzung und Proteasenwirkungen; sie ist kein Nährstoff, sondern Ernährungsreizstoff und kommt also einer vitaminähnlichen Substanz gleich. Rivers findet im Haematin einen ziemlich thermostabilen Ergänzungsstoff für Bakterienwachstum. Nach Kollath[1,2,4] braucht B. infl. ausser der V- und X-Substanz noch eine dritte, alle für das Wachstum von Influenzabazillen nötigen Stoffe sind in frischen Kartoffeln enthalten; der dritte Stoff wird, wenn Fleischwasser oder dergleichen im Nährsubstrat fehlt, aus toten Bakterienleibern entnommen. Kollath[4] und Leichtentritt beobachten stärkeres Bakterienwachstum, wenn das zum Nährboden benutzte Blut erst nach dem Tode des Tieres entnommen wurde; die Vitaminanreicherung und die Wachstumsverstärkung lässt sich vielleicht aus der Diffusion von fördernden Stoffen aus Erythrocyten und andern Körperzellen begründen.

J. E. Wolf's thermolabile, wachstumfördernde Substanz in Bakterien, die bei der sogen. Symbiose wirkt, gehört ebenfalls hierher. Eastwood spricht von Stoffen, die, neben der Fermentwirkung auf die Zellbausteine, stimulierend wirken beim Wachstum von Bakterien- und Tierzellen. Bieling[2] kommt, ähnlich wie Davidsohn, zu dem Schluss, dass die Bakterien nicht die für die höheren Organismen notwendigen Vitamine brauchen, sondern ihre besonderen, für jede Bakterienart verschiedenen, sie sind nur bisher noch unbekannt. Bieling weist auf die Bedeutung von sogen. Reiz- und Fördersubstanzen hin, die in Bakterien gebildet werden und die Lebenstätigkeit von anderen Bakterien anregen, ohne wie Vitamine unbedingt lebensnotwendig zu sein. — Nach Shwartzman's[3] Versuchen an B. Shiga auf Nährböden mit Tomatenzusatz verschwinden bei bestimmten Alkaleszenzgraden die wachstumfördernden Stoffe; bei der Bakterienvermehrung sollen Substanzen entstehen, die inaktivierend auf die fördernden Stoffe wirken: Knorr[7] weist einmal darauf hin, dass sich Vitamine dadurch von den Fermenten unterscheiden, dass sie während der Wirkung aufgebraucht werden.

Diese Ergebnisse über Wachstumsförderung an Bakterien lassen sich auf verschiedene Weise erklären, da das Wachstum von vielen Faktoren abhängig ist und eine Aenderung der einzelnen von

förderndem oder hemmendem Einfluss sein kann. Von Bedeutung ist das Alter der zur Impfung verwendeten Kulturen; ferner können die Versuchserfolge von Stoffen abhängig sein, die bei der Beimpfung aus dem früheren Medium mit übertragen wurden. — Die Konsistenz der Nährböden, ob fest oder flüssig, hat sicher Einfluss, die Ansichten darüber, welche die zu den Versuchen günstigeren sind, sind noch geteilt. Flüssige Nährböden geben bessere Diffusionsmöglichkeiten (Davidsohn, Braun, Cahn-Bronner); infolge der Diffusion werden die Nährstoffe besser ausgenutzt und kann so in synthetischen Nährböden Wachstumsförderung durch benutzte Zusätze vorgetäuscht werden (Kollath[1]).

Die Temperatur- und Feuchtigkeitsansprüche von den verschiedenen Bakterienarten sind verschieden und diese Faktoren müssen bei der Förderung in Betracht gezogen werden. Von physikalisch-chemischen Grössen hat auch die Oberflächenspannung in den Nährmedien Bedeutung; durch die verschiedenen Zusätze kann sie verändert werden. Nach Ayers, Rupp und Johnson wachsen einzelne Streptokokkenarten langsamer, wenn die Oberflächenspannung vermindert wird. Ferner ist auch die elektrische Leitfähigkeit und die Wasserstoffionenkonzentration massgebend. Die einzelnen Bakterienarten wachsen am besten nur bei einem bestimmten Reaktionsgrad des Nährmediums, durch alkalisch- oder sauerreagierende Zusätze kann die Wasserstoffionenkonzentration in günstiger oder ungünstiger Weise beeinflusst werden. Durch Zusatz von Traubenzucker können Blut-Nährböden infolge der reichlichen Säurebildung für das Wachstum von Influenzabazillen verschlechtert werden; Ammenkeime können durch Säure- oder Alkaliproduktion einen ungünstigen Nährboden umstimmen (Kollath[2]). Aristowsky und Hoeltzer nehmen nach ihren Untersuchungen an, dass durch Ueberschichtung der Kulturen mit Paraffinöl eine ungünstige Reaktionsänderung des Nährbodens verhindert wird. — Nach Shwartzman[1,2] fördert Tomatenextrakt das Wachstum von B. Shiga am besten bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 8,2 bis 8,6; ohne Extraktzusatz wächst B. Shiga bei diesem Reaktionsgrad nur schlecht; durch Tomatenextraktzusatz wird die Wasserstoffionenreaktion in den Kulturen schnell verändert, daher ist für die Wachstumsförderung an B. Shiga durch diese Extrakte die Anfangsreaktion des Nährmediums massgebend. — Helmholz und Millikin beobachten bei Ueberimpfung von B. coli von saurem auf alkalischen Nährboden Wachstumsbeschleunigung, von alkalischem auf sauren Wachstumverzögerung. Säuren sollen auch Einfluss auf den Nährwert von Pepton haben (Yaoi). — Die Bedeutung von Diffusionsvorgängen wurde schon erwähnt; ist die Strömung stark genug, dass genügend Nährstoffe zugeführt und eventuell hemmende Stoffe weggeführt werden, so kann das Wachstum gefördert werden (Angerer und Ilzhöfer). — Douglas[2], Fleming und Colebrook nehmen eine rein mechanische Wirkung von porösen Stoffen an; Pflanzenparenchym soll geeignet sein zur Bildung von Bakteriennestern.

Die Konzentrationsstärke der Zusätze hat Einfluss auf die

Dispersionsvorgänge; bei bestimmter Konzentration wird die Dispersion vermehrt; wenn das Konzentrationsoptimum überschritten ist, können Fällungen infolge von Dispersionsverminderungen auftreten (Weichardt[1]).

Das Verhalten von einzelnen Bakterienarten kann bestimmten Geweben gegenüber ein besonderes sein; es kann eine bestimmte Affinität zu bestimmten Stoffen bestehen, nach Boyer zwischen Knochengewebe und Streptokokken, nach Buschke und Kroo, sowie Tomioka zwischen Gehirn und Recurrensspirochaeten, nach J. Wolf zwischen Keimdrüsen und Bakteroiden von Schaben. Nach Weichardt[1] kann die Wachstumsförderung durch abiurete Wuchsstoffe unter andern Erklärungen auch dadurch verursacht sein, dass die Extrakte von Körpern stammen, auf die der Organismus der Parasyten eingestellt ist. Die wirksamen Nährbodenzusätze können einesteils Nährstoffe enthalten, die Bakterien zum Aufbau ihres Körpers oder zum Stoffwechsel brauchen. Sie sind in den Extrakten vielleicht in einer Form enthalten, die besser ausgenützt werden kann. So ist es verständlich, dass Eiweissbruchstücke und Aminosäuren bakterienwachstumfördernde Wirkung haben. Der Gehalt der fördernden Substanzen an den für den Stoffwechsel so wichtigen Lipoiden wird auch von Bedeutung sein. —

Bei Mischkulturen könnten Stoffwechselprodukte der einen Art von der andern beim Wachstum verwendet werden. Manche Bakterien, wie die sogen. haemoglobinophilen (nach Kollath[3]) und B. prodigiosus (nach Luerssen), brauchen zum Aufbau ihrer Körpersubstanz bestimmte Eisenverbindungen, so ist die Wachstumsförderung durch die verschiedenen eisenhaltigen Zusätze, wie z. B. Haemoglobin, Bananen, Spinat, bestimmte Eisensalze zu verstehen.

Der Stoffwechsel der einzelnen Bakterienzelle soll sich nach Terroine, Trautmann und Bonnet durch verstärkte Konzentration der Nährstoffe im Kulturmedium nicht vergrössern lassen: es findet keine Luxuskonsumption statt. —

Nach verschiedensten Versuchsergebnissen muss man annehmen, dass es sich bei manchen Zusätzen um sogen. akzessorische Nährstoffe handelt; so besonders, wenn von Extrakten die Rede ist, die ihre fördernde Fähigkeit durch Erhitzen bei einem bestimmten Temperaturgrad, durch Altern, Trocknen oder Alkaleszenzänderung verlieren. Diese Stoffe können vielleicht in die Klasse der Vitamine gehören; nach vielen Angaben scheinen es aber nicht die gleichen wie für die höheren Tiere und die Menschen zu sein. Genaue Ergebnisse sind aber z. Zt. darüber noch nicht zu erlangen, da die Faktoren A, B, C und D noch nicht rein dargestellt werden können und ihre genaue chemische Zusammensetzung noch unbekannt ist. Besonders Fleisch und drüsige Organe sollen Vitamine enthalten; vor allem Leber, Niere und Milz sind nach den Untersuchungen von Parsons besonders reich an Vitamin C. Die günstige Wirkung von gekochtem Fleisch auf Bakterienwachstum, die C. Wolf und Harris beobachten, liesse sich so erklären, dass durch das Kochen temperaturlabile Hemmungsstoffe ausge-

schaltet werden und so, falls nicht zu stark und nicht zu lang erhitzt wurde, die temperaturstabileren, wachstumfördernden Stoffe ungehindert wirken können.

Weiter können in den fördernden Zusätzen Fermente enthalten sein, die vorhandenen Nährstoffe werden durch sie in geeignete Form gebracht und können so besser ausgenützt werden; dies könnte bei der Wachstumsförderung durch Bakterien oder deren Extrakte der Fall sein.

Von Bedeutung für eine Reihe von Bakterien ist ferner auch die Sauerstoffzufuhr. In den fördernden Zusätzen können Substanzen enthalten sein, die als Oxydasen und Peroxydasen wirken, hierzu wären u. a. besonders Kartoffeln und Blut zu rechnen. Nach Morgan und Avery beruht die Wirkung von Pflanzengewebe auf Oxydations- und Reduktionsvorgängen, die wachstumshemmende Stoffe zerstören und wachstumfördernde bilden. Im Blutserum enthaltene Stoffe können die Reduktionsfähigkeit von lebenden Zellen erhöhen (Godzoni und Kramar). Nach einem Teil der Forscher (Thjoetta[3], Avery, Tinti, Fildes) soll im Gegensatz zu Knorr der günstige Einfluss von Eisen ebenfalls in seiner Fähigkeit, Sauerstoff zu übertragen, bestehen.

Schliesslich braucht nicht ein Faktor allein das Wachstum günstig beeinflussen, sondern es können eine Summe von Einzelfaktoren gemeinsam fördern, so z. B. Gehalt an wirklichen und akzessorischen Nährstoffen. Auch können einzelne Substanzen vielleicht erst indirekt wirken; z. B. soll nach Villasroel Vitamin B Katalase, Lipase und Amylase fördern, diese können dadurch eine vermehrte Wirkung auf den Stoffwechsel der Bakterien haben. Nach Novy brauchen Bakterien besondere Atmungsenzyme, die z. B. in Kartoffeln enthalten sind.

Schliesslich spricht eine Anzahl von Forschern von verschiedenen hemmenden Stoffen, ihre Ausschaltung kann ebenfalls als Wachstumsförderung wirken. Neben dem Bakterienwachstum hemmenden, temperaturlabilen Stoff in Menschen- und Tierseris, der schon vorher bei den Untersuchungen über Blut als Nährbodenzusatz erwähnt wurde, sind bakterizide Substanzen enthalten. Diese hemmende Serumsubstanz zerstört den V-Körper für die haemophilen Keime; sie kann durch Erhitzen auf 60° wirkungslos gemacht werden (Knorr[5]). In Kartoffeln sind ebenfalls den V-Körper zerstörende Fermente vorhanden, besonders in den Zellen von alten überwinterten Kartoffeln, auch im Kniepunktat bei Tuberkulose ist eine ähnlich wirkende Substanz enthalten (Knorr[2, 4]). Der für die haemophile Bakteriengruppe notwendige dritte Faktor kann nach Kollath[2] durch peptonisierende Fermente vernichtet werden. In tuberkulösem Pleuraexsudat gezüchtete Tuberkelbazillen weisen nach Karwacki Degenerationsformen auf; in diesem Exsudat sind eine Lipase und Baktriolysine enthalten. — Ist die Konzentration der fördernden Stoffe zu stark, so erfolgt ebenfalls Hemmung; diese Wirkung beobachtet Weichardt[1] bei Zusätzen seiner abiureten Wuchsstoffe, Knorr[5, 7] bei der X- und V-Substanz in seinen Wachstumsuntersuchungen an B. infl. und Koch-

Weeks-Bazillus. Nach Angerer und Ilzhöfer sollen in flüssigen Bakteriennährböden Hemmungsstoffe gebildet werden, welche die Gallerte in festen Nährböden dagegen adsorbiert. — Werden diese hemmenden Substanzen ausgeschaltet, z. B. der Stoff in aktiven Seris durch geringes Erhitzen, so kann das Bakterienwachstum dadurch gefördert werden.

Auf Grund aller dieser Untersuchungen über Bakterienwachstumsförderung durch akzessorische Nährstoffe und besonders vitaminähnliche Substanzen lässt sich die Frage aufwerfen, ob alle Bakterien diese Stoffe zum Gedeihen notwendig haben oder ob sie auch ohne diese leben können, eventuell mit Ausfallserscheinungen. — Kollath[2,4] und Leichtentritt teilen die Bakterien nach ihrem Vitaminbedürfnis in drei Gruppen ein: 1. solche, die zum Leben und Wachstum keine Vitamine nötig haben; diese Gruppe besitzt vielleicht die Fähigkeit, selbst Vitamine zu synthetisieren. 2. Eine Reihe von Bakterien braucht die Vitamine, die schon in geringen Mengen in den gewöhnlichen Nährböden enthalten sind. 3. Die Gruppe der obligat vitaminbedürftigen Bakterien hat Nährbodenzusätze nötig von mehr oder weniger grossen Mengen frischer Vitamine; hierzu gehören Gono- und Meningokokken und die haemophilen Bakterien.

Nach Knorr[7] bedeutet der Vitaminbegriff in der Bakteriologie „Stoffe, ohne die ein Leben mit Ausfallserscheinungen zum mindesten eine Zeit lang möglich ist". Er unterscheidet eine Gruppe, die bei der Züchtung direkt vom Körper weg Vitamine braucht, aber später von äusserer Vitaminzufuhr unabhängig ist, z. B. Diphtheriebazillen, Meningo-, Strepto- und Pneumokokken. Die zweite Gruppe, wozu Typhus- und Colibakterien und Saprophyten gehören, kann ohne Vitamine auskommen; führt man aber Vitamine zu, so werden die Lebensvorgänge beschleunigt und verstärkt.

Das Ergebnis der Untersuchungen ist, dass bei einer Anzahl von Bakterien das Wachstum, neben anderen angeführten Ursachen, durch besondere Stoffe gefördert wird, mögen sie nun akzessorische Nährstoffe, Vitamine, abiurete Wuchsstoffe oder ähnlich heissen. Die Ansprüche an diese Stoffe sind verschieden bei jeder Bakterienart, ja sogar bei einzelnen Stämmen und Zellen; die wahre Natur dieser Substanzen ist zur Zeit noch nicht geklärt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Ernst Gerhard Dresel, der nach dem Hinscheiden von Herrn Professor Hermann Kossel die Anleitung zu vorstehender Dissertationsarbeit übernahm, für die Ueberlassung des literarischen Materials und für seine freundlichen Ratschläge bestens danken.

Literaturangaben.

Abt, G.: Ann. de l'Inst. Pasteur. Bd. 39. Nr. 5. S. 387. 1925.
Acree: zitiert nach Casimir Funk „Die Vitamine".
Agulhon, H. u. R. Legroux: C. r. Acad. des Sciences. Bd. 167. S. 597.
Aitoff, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. biol. Bd. 92. Nr. 1. S. 16.
Angerer, C. v. u. H. Ilzhöfer: Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München. Jg. 35. S. 56. 1924.
Aristowsky, W. u. R. Hoeltzer: Zentralblatt f. Bakt., Parasit. u. Infekt. I. Abt. Originale. Bd. 94. H. 7/8. S. 448.
Aron, H.: zitiert nach H. Davidsohn, s. d.
Ascoli, A.: Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 130. S. 259. (1923.)
Avery, O. T. u. H. J. Morgan: Journ. f. exper. Med. Bd. 39. Nr. 2. S. 289. 1924.
Ferner s. bei Morgan u. Thjötta.
Ayers, S. H. u. C. S. Mudge: Journ. of Bact. Bd. 7. S. 449. (1922.)
— u. Ph. Rupp: Journ. of Bact. Bd. 5. S. 89. (1920.)
— — u. W. T. Johnson: Journ. of inf. dis. Bd. 33. S. 202. 1923.

Bail, O.: zitiert nach Singer u. Hoder, s. d..
Bailey, S. F.: Journ. of inf. dis. Bd. 36/III. S. 340. 1925.
Barnewitz, J.: Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krkht. Bd. 104. H. 1/2. S. 81. 1925.
Baudisch, O.: s. L. Webster.
Berdnikow, A.: C. R. Soc. biolog. Bd. 91. S. 589. 1924.
Bertrand, G.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Besredka: zitiert nach K. Weise.
Bieling, R.: [1]) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 100. S. 270. 1923.
— [2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krkht. Bd. 104. S. 347. 1925.
Bierry: s. Portier.
Billa, M.: s. J. Gaté u. G. Papacostas.
Boez, L.: s. A. Borrel.
Bonnet, R.: s. Terroine u. Trautmann.
Borrel, A., L. Boez u. A. de Coulon: Compt. rend. Soc. de Biol. Bd. 89. S. 191. 1923.
Bottomley: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Boyer, L.: C. r. Soc. de Biol. Bd. 81. S. 229. 1918.
Braun, H.: [1]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 93. (Tagung d. Deutsch. Vereinigung f. Mikrobiologie, Göttingen). S. 183. 1924.
— A. Stamatelakis u. S. Kondo: [2]) Biochem. Zeitschr. Bd. 145. H. 5/6. S. 381. 1924.
Brown, J. H. u. M. L. Orcutt: Journ. of exper. Med. Bd. 28. S. 659. 1918.
Buchner: zitiert nach M. v. Eisler, s. d.
Bumm, R.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 94. S. 403. 1925.
Bunker J.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Bürker: zitiert nach W. Kollath [1]).
Buschke: zitiert nach W. Aristowsky, s. d.

Cahn-Bronner: zitiert nach B. Leichtentritt [4]).
Cantani: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 28. S. 743. 1900.
— Ebenda Bd. 32. S. 692.
Carnot: zitiert nach M. v. Eisler, s. d.

Carra, J.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 91. S. 154. 1924.
Carrel: zitiert nach W. Weichardt [2]), s. d.
Cessna, R.: s. bei Nelson u. Fulmer.
Cole, S.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Colebrook, L.: s. bei Douglas u. Flemming.
Cooper: zitiert nach S. R. Damon [1]), s. d.
Coulon, A. de: s. bei Borrel.
Creekmur, F.: Journ. of. inf. dis. Bd. 31. S. 461.

Damon, S. R.: [1]) Journal biol. Chem. Bd. 48. S. 379. 1921.
— [2]) — Bd. 56. S. 894. 1923.
— [3]) Amer. Journ. of Hyg. Bd. III. S. 245. 1923.
— [4]) — Bd. IV. S. 408. 1924.
Davis, D. J.: [1]) Journ. of Inf. Dis. Bd. 23. S. 248. 1918.
— [2]) — Bd. 29. S. 171. 1921.
— [3]) zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Davidsohn, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 150. S. 304. 1924.
Derks, T.: s. C. Eijkmann.
Dienert, F. u. A. Guillerd: C. R. Acad. Sciences. Bd. 168. S. 256. 1919.
Doryland, C.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Douglas, R., A. Flemming u. L. Colebrook: [1]) Lancet 1917. S. 604.
— — — [2]) zitiert nach M. Knorr.[7])
Dubin, H. E.: s. C. Funk.
Dujarric de la Rivière, R., C. r. Soc. de Biol. Bd. 79. S. 843. (1916.)

Eastwood, A.: Journ. of Hyg. Bd. 23. Nr. 3. S. 317. 1924.
Eberson, F.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Eijkmann C., C. Van Hoogenhuijze u. T. Derks: Journal Biol. Chem. Bd. 50. S. 311. 1922.
Eisenberg, F.: zitiert nach Zentralbl. f. Hyg. Bd. 4. S. 283.
Eisler, M. v.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 81. S. 196.
Eddy, W., R. Kerr u. R. Williams: Journ. amer. chem. soc. Bd. 46. S. 2846.

Ferner, W.: s. M. Kuczinsky.
Ferry, N.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Fildes, P.: British Journ. of experim. Pathol. Bd. II. Februar. S. 16. 1921.
Findlay, G. M.: Journ. of path. and bact. Bd. 26. I. S. 1. 1923.
Fiorito, G.: Ann. di med. nav. e colon. Bd. I. H. 3/4. S. 139.
Flack, M.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Flemming, A: s. R. Douglas.
Frankenthal: zitiert nach Knorr u. Gehlen [3]).
Freedmann: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Frouin, A.: zitiert nach H. Schmidt.
Fulmer, E. J.: s. V. Nelson.
Funk, C.: [1]) Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie u. Pathologie. (2. Aufl. München-Wiesbaden. Bergmann.)
— u. H. E. Dubin: [2]) J. Biol. Chem. Bd. 48. S. 437.
— u. R. Zajdel: [3]) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93. Nr. 19. S. 1527.

Gaethgens, W.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 78. S. 45.
Garofeano M.: s. E. Savini.
Gassner, G.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 79. S. 308.
Gaté, J., G. Papacostas u. M. Billa: C. r. soc. de biol. Bd. 90. S. 501. 1924.
— — Journ. de physiol. et de pathol. gen. Bd. 23. Nr. 2. S. 353. 1925.
Gehlen, W.: s. M. Knorr.
— [2]) zitiert nach W. Kollath [2]).

Ghon: zitiert nach W. Kollath[1]).
Godzomi, L. u. E. Kramar: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 32.
Gordon, M. H.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Gosling, R. u. J. Montanus: Journ. of med. res. Bd. 44. S. 513.
Goy, P.: [1]) Cpt. rend. des séanc. de la soc. de biol. Bd. 87. S. 1007. 1922.
— [2]) zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Grassberger: zitiert nach M. v. Eisler.
— Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 25. S. 453.
Gugenheimer, R.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 77. S. 363.
Guillaume, A.: zitiert nach H. Schmidt.
Guillerd A.: s. F. Dienert.
Gundel, M. u. H. Himstedt: Münch. Med. Wochenschr. Jg. 72. (1925.) S. 1674.
György P.: zitiert nach W. Stepp.

Harris, J.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Haupt, H., H. Hörig u. R. Haupt: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 96. S. 17. 1925.
Helmholz, H. F. u. F. Millikin: Americ. Journ. of dis. of childr. Bd. 29/I. S. 78. 1925.
Hess: zitiert nach W. Stepp.
Himstedt, H.: s. M. Gundel.
Hine, T.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Hoder, F.: s. E. Singer.
Hofmeister: zitiert nach H. Davidsohn.
Hoeltzer, R.: s. W. Aristowsky.
Hoogenhuijze, C. Van: s. C. Eijkmann.
Hopkins: zitiert nach H. Davidsohn.
Hörig, H.: s. H. Haupt.
Hoerning, M.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 96. S. 73. 1925.
Hosoya, S. u. M. Kuroya: Scient. reports from the govern. inst. for. inf. dis. Bd. 2. (1923.) [1]) S. 233, [2]) S. 265, [3]) S. 287.
Humphrey: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Hucker, G. J. u. L. Rettger: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. II. Abt. Bd. 65. S. 273. 1925.
Huntoon, F. M.: Journ. of inf. dis. Bd. 23/II. S. 169. 1918.

Ilzhöfer, H.: s. C. v. Angerer.
Jakoby: zitiert nach Knorr u. Gehlen[3]).
Jenkins: zitiert nach Knorr (Weichardt's Ergebnisse. Bd. 7).
Johnson, W. T.: s. S. H. Ayers.

Kalkbrenner: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 87. S. 277. (1922).
Kallert, E.: s. R. Standfuß.
Karwacki, L.: Compt. rend. des séances de la soc. de Biol. Bd. 92/X. S. 801.
Kerr, R.: s. W, Eddy.
Kligler, I. J.: Journ. of exper. Medic. Bd. 30/I. S. 31. 1919.
Knorr, M.: [1]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 92. S. 371.
— [2]) — — — — — Bd. 94. S. 161.
— u. W. Gehlen: [3]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 94. S. 321.
— — [4]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 95. S. 295.
— [5]) Deutsche Med. Wochenschr. Jg. 51. S. 65.
— [6]) Weichardts Ergebnisse d. Hyg., Bakt. Bd. 6. S. 350.
— [7]) — — — — Bd. 7. S. 641.
Kollath, W.: [1]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 93. S. 506.
— [2]) — — — — — — Bd. 95. S. 158.
— [3]) — — — — — — Bd. 95. S. 279.
— u. B. Leichtentritt: [4]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 97. S. 65.

Kollath, W. u. B. Leichtentritt: [5]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 97. S. 119.
Kondo, S.: [1]) The Tohoku Journ. of Exper. Medic. Bd. III. S. 70. (1922.)
— [2]) Biochem. Zeitschr. Bd. 155. S. 148. 1925.
— [3]) s. H. Braun.
Korczinski: zitiert nach M. v. Eisler.
Kramar, E.: s. L. Godzomi.
Kroo: zitiert nach W. Aristowsky.
Kuczinsky M. u. W. Ferner: Klin. Wochenschr. Jg. 2. S. 826.
Kuroya, M.: s. S. Hosoya.
Küstner, H.: zitiert nach R. Bumm.

Legroux, R. u. J. Mesnard: C. r. Acad. des sciences. Bd. 170. S. 901. (1920.)
— s. H. Agulhon.
Leichtentritt, B.: [1]) Berl. klin. Wochenschr. 1921. S. 631.
— u. M. Zielaskowski: [2]) Biochem. Zeitschr. Bd. 131. S. 499. (1922.)
— — [3]) Biochem. Zeitschr. Bd. 131. S. 513.
— — [4]) Monatschr. f. Kinderheilk. Bd. 26. S. 232.
— u. H. Zweig: [5]) Jahrbuch f. Kinderheilkunde. Bd. 106. S. 65.
— [6]) s. W. Kollath.
Lichtenstein, St.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 90. S. 389.
Lloyd, D. J.: [1]) Journ. of pathol. and bact. Bd. 21. S. 113.
— [2]) zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
— [3]) zitiert nach M. Knorr (Weichardt's Ergebnisse. Bd. 7).
Lockemann, G.: Deutsche Med. Wochenschr. 1919. S. 510.
Luerssen, A.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 35. S. 434.

Masucci, P.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Matthews, J.: Lancet. Bd. 195. S. 104. 1918.
Meller, R.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. II. Abt. Bd. 64. S. 1.
Mesnard, J.: s. R. Legroux.
Miláček, P.: Vitamine und Bakterien (zitiert nach Zentralblatt f. Hyg. Bd. 6. S. 294).
F. Millikin: s. H. Helmholz.
Mockeridge, F.: zitiert nach G. Schaeffer.
Morgan, H. J. u. O. T. Avery: Journ. of exp. Medic. Bd. 38. S. 207.
— s. O. Avery.
Morini: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Mudge, C.: s. S. Ayers.
Mueller, J. Howard: [1]) Proceed. soc. f. exper. biol. and med. Bd. 18. S. 14.
— — [2]) — — — — — — — — — S. 225.
— — [3]) Journ. f. Bact. Bd. 7. S. 309 u. 325.
— — [4]) zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Murray: zitiert nach M. Knorr (Weichardt's Ergebnisse. Bd. 7).

Nadachi, A.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 95. S. 30.
Nand, L.: India journ. of med. research. Bd. 13/I. S. 183.
Nelson, V. E., E. Fulmer u. R. Cessna: Journ. biol. Chem. Bd. 46. S. 77.
Noguchi, H.: Journ. of the Amer. Med. Ass. Bd. 57/II. S. 102.
Novy jr., F.: Journ. of. inf. dis. Bd. 36. S. 343.

Olsen, O.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 84. S. 497.
— — — — — — — — — Bd. 85. S. 12.
Orcutt, M.: s. J. Brown.
Otabe: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".

Pacini, A. u. D. Russel: Journ. of biol. Chem. Bd. 34. S. 43.

Pane, N.: Rif. med. Jg. 38. S. 745.
Papacostas, G.: s. J. Gaté.
Parsons: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Pergola, M.: Policlinico, sez. prat. Jg. 31/VI. S. 177.
„ Ann. d'ig. Jg. 35. S. 537.
Petrof: zitiert nach A. Tarsitano.
Petersen, A.: Deutsch. med. Wochenschr. 1920. S. 1385.
Pfeiffer, R.: Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 13. S. 357.
— Weichardt's Ergebnisse d. Hyg., Bakt. Bd. 5. S. 11.
Philipp, E.: Zentralbl. f. Gyn. Jg. 48. S. 1999.
Pieper: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Piettre: Presse méd. 1920. S. 97.
Portier: [1]) zitiert nach F. Eisenberg.
— [2]) zitiert nach G. Schaeffer.
Povitzky O.: s. A. Williams.
Preyss: zitiert nach W. Kollath [1]).

Randoin: zitiert nach F. Eisenberg.
Reith, A. F.: Journ. of. inf. dis. Bd. 32. S. 243.
Rettger L.: s. G. Hucker u. G. Sperry.
Riedmüller, L.: s. W. Weichardt.
Rivers, T. M.: Bull. of J. Hopkins hosp. Bd. 33. S. 149.
Robertson, R. C.: [1]) Journ. of inf. dis. Bd. 34. S. 395.
— [2]) — — — — Bd. 35. S. 311.
Rondoni, P.: Sperimentale. Jg. 78. S. 509.
Rosenthal, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. biol. Bd. 93. S. 77.
Rupp, Ph.: s. S. Ayers.
Russel, D.: s. A. Pacini.

Savini, E. u. M. Garofeano: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87. S. 746.
Sazerac, R.: C. r. acad. des sciences. Bd. 171. S. 278.
Scalfi, A.: Boll. dell' istit. sieroterap. Milanese. Bd. 3. S. 281.
Schaeffer, G.: Bulletin de l'Inst. Pasteur. Bd. 17. S. 1.
Scheuert, A. u. M. Schieblich: [1]) Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 88. S. 290.
— — [2]) Biochem. Zeitschr. Bd. 139. S. 57.
Schmidt, Hans: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 94. S. 94.
Setti, C.: [1]) Biochem. e terap. sperim. Jg. 10. S. 187.
— [2]) — — — — Jg. 12. S. 192.
Shearer, C.: [1]) Lancet. Bd. 192. S. 59.
— [2]) zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Shwartzman, G.: Proc. of the soc. for exp. biol. and med. Bd. 22. [1]) S. 7. [2]) S. 42. [3]) S. 44. [4]) S. 178.
Sia, R.: Proc. of the soc. for exp. biol. and med. Bd. 22. S. 262.
Singer, C. u. F. Hoder: Archiv f. Hyg. Bd. 94. S. 353.
Smith, Th.: zitiert nach Knorr u. Gehlen [4]).
Sperry G. u. L. Rettger: Journ. of biol. Chemistry. Bd. 20. S. 445.
Stamatelakis, A.: s. H. Braun.
Standfuß, R. u. E. Kallert: Zentralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Orig. Bd. 85. S. 223.
Steenbock: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Stefanopoulo, G.: C. r. Soc. biol. Bd. 84. Mai 1921.
Stepp, W.: Die Vitamine. Zentralbl. f. ges. Hygiene. Bd. 11. S. 625.
Stockmayer, W.: Archiv f. Hygiene. Bd. 95. S. 79.
Süpfle: zitiert nach W. Stockmayer.
Slazkiewiczówna, H.: Pedjatrja polska. Bd. 4. S. 353.

Tallo, F.: Policlinico sez. prat. Jg. 32. S. 279.
Tarsitano, A.: Rif. med. Jg. 41. S. 673.
Terada, M.: Kitasato Archives of exper. Medic. Bd. 5/I. S. 34.
Terroine, E., S. Trautmann u. R. Bonnet: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 180. S. 2060.

Thilo, K.: Deutsche Med. Wochenschr. Jg. 48. S. 868.
Thjoetta, Th.: [1]) Journ. of exper. Med. Bd. 40. S. 671.
— [2]) zitiert nach S. Damon.[3]) [4])
— u. O. Avery: [3]) Journ. of exper. Med. Bd. 34. S. 97.
— — [4]) — — — — Bd. 34. S. 455.
Tinti, M.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 90. S. 401.
Tocunaga: Deutsche Med. Wochenschr. Bd. 46. S. 1357.
Tomioka: zitiert nach Aristowsky.
Trautmann S.: s. E. Terroine.
Tsukiye, S.: Biochem. Zeitschrift. Bd. 131. S. 124.
Turró, R.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Orig. Bd. 17. S. 865.
Twort, F. W.: [1]) Lancet 1921. S. 798.
— [2]) zitiert nach S. Damon.[3])

Vagliano, M.: s. E. Wollmann.
Vansteenberge: zitiert nach M. Knorr (Weichardt's Ergebnisse, Bd. 7).
Vedder: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Referate. Bd. 63. S. 520.
Villasroel, M. S.: Cpt. rend. soc. biologie. Bd. 88. S. 376.
Vignes: zitiert nach M. Knorr (Weichardt's Ergebnisse, Bd. 7).

Walker: zitiert nach Knorr (Weichardt's Ergebnisse, Bd. 7).
Webster, L.: Journ. of exper. Med. Bd. 41. S. 571.
— u. O. Baudisch: Journ. of exper. Med. Bd. 42. S. 473.
Weichardt, W.: [1]) Klinische Wochenschr. Jg. 1/II. S. 1725.
— [2]) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 104. S. 145.
— [3]) Ergebnisse d. Hyg., Bakt. Bd. 7. (Einführung.)
— u. L. Riedmüller: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Originale. Bd. 94. S. 465.
Weigmann: Münch. Med. Wochenschr. Jg. 72. S. 1332.
Weinberg, M. u. P. Goy: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89. Nr. 20. S. 58.
Weise, K.: Deutsche Med. Wochenschr. Jg. 51. Nr. 7. S. 270.
— Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Orig. Bd. 94. S. 35.
Wildiers: zitiert nach M. Knorr (Weichardt's Ergebnisse, Bd. 7).
Willamann: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Williams, A. u. O. Povitzky: Journ. of med. research. Bd. 42. S. 405.
Williams, R. J.: Journ. of biol. Chem. Bd. 38. S. 465.
— — — — — Bd. 42. S. 259.
— — — — — Bd. 46. S. 113.
— s. W. H. Eddy.
Wolf, J. E.: Zentralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf. I. Abt. Orig. Bd. 84. S. 241.
Wolf, C. G.: zitiert nach C. Funk „Die Vitamine".
Wolf, Jan.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91. S. 1124.
Wolff, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 158. S. 319.
Wollmann, E.: Cpt. rend. de la soc. biol. Bd. 85. S. 801.
— u. M. Vagliano: Cpt. rend. de la soc. biol. Bd. 86. S. 832.
Wrzosek: zitiert nach Avery u. Morgan.
Wyon, G. A.: Journ. of pathol. and bact. Bd. 26. S. 441.

Yaoi, H.: Journ. of laborat. and clin. med. Bd. 10. S, 735.

Zajdel, R.: s. C. Funk.[3])
Zielaskowski, M.: s. B. Leichtentritt.
Zweig, H.: s. B. Leichtentritt.

Lebenslauf.

Am 4. Oktober 1892 wurde ich zu Karlsruhe i. B. als Tochter des damaligen Oberleutnants im Bad. Leib.-Drag.-Reg. Nr. 20, Curt von Heyden, und seiner Frau Theodora, geb. Hummel, geboren. In Mannheim, wohin meine Eltern nach der Ausserdienststellung meines Vaters im Jahre 1897 gezogen waren, erhielt ich von 1899 bis 1902 Privatunterricht zu Hause. Mein Vater starb 1902. — Von 1902 bis 1909 besuchte ich die Privatmädchenschule Institut Beringer-Stammel in Mannheim. — 1912 nahm ich an einem Ausbildungskursus für Kriegshelferinnen vom Roten Kreuz teil. Ostern 1914 begann ich einen damals in Baden für die Ausbildung von Krankenpflegerinnen vorgeschriebenen Jahreskurs im Mannheimer städtischen Krankenhaus. Bis Kriegsbeginn arbeitete ich an dieser Krankenanstalt praktisch, vom August 1914 ab gemäss meiner Verpflichtung in Mannheimer Vereinslazaretten vom Roten Kreuz. — April 1915 bestand ich unter dem damaligen Krankenhausdirektor Dr. Volhard die Abschlussprüfung des Krankenpflegerinnenkurses. Vom April 1918 bis zum Rückzug im November 1918 gehörte ich dem Kriegslazarett 35/II (westlicher Kriegsschauplatz) an. — Nach meiner Entlassung vom Roten Kreuz bereitete ich mich privat für das Mädchenreformrealgymnasium Lieselotteschule in Mannheim vor und trat im September 1919 in die Unterprima ein. Am 19. März 1921 wurde mir dort das Reifezeugnis erteilt. Vom Beginn des Sommer-Semesters 1921 bis zum Ende des Sommer-Semesters 1925 war ich zum medizinischen Studium an der Heidelberger Universität immatrikuliert. Im Einverständnis mit dem Reichsministerium des Innern legte ich unter Anrechnung des geleisteten Kriegshilfsdienstes nach vier vorklinischen Semestern am 24. Februar 1923 in Heidelberg die ärztliche Vorprüfung ab. — Vom 15. Oktober 1925 bis zum 17. Dezember 1925 unterzog ich mich in Heidelberg der medizinischen Hauptprüfung. Am 15. Februar 1926 begann ich das praktische Jahr in der Ambulanz der chirurgischen Universitätsklinik zu Heidelberg. — Ich besitze die badische Staatsangehörigkeit.

Heidelberg, den 26. März 1926.

Clementine von Heyden.